

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-149576

(43)Date of publication of application : 08.06.1990

(51)Int.Cl.

C07D311/72
// A61K 31/355

(21)Application number : 63-303050

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 30.11.1988

(72)Inventor : TAKADA JIRO
KARUBE YOSHIHARU

(54) BILE ACID SALT OF TOCOPHEROL AMINOALKYLCARBOXYLIC ACID ESTER

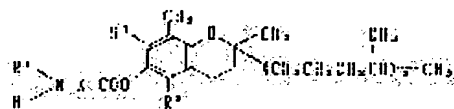
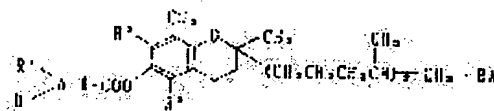
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The bile acid salt of the compound of formula I (R₁ is H or lower alkyl; R₂ and R₃ are H or CH₃; X is alkylene derived from 1-7C alkyl; BA is bile acid).

EXAMPLE: dl- α -tocopherol aminoacetic acid ester taurocholic acid salt.

USE: A drug. It is white powder easily soluble in water to enable the preparation of a solution having a concentration of $\geq 100\text{mM}$. It is useful as an aqueous injection or instillation having extremely low hemolytic activity and applicable by intravenous injection. Since the compound is obtained in powdery form, it can be easily and simply handled in drug preparation. It is added with a pH modifier, a buffering agent, etc., and parenterally administered once or several times a day.

PREPARATION: Bile acid salt of the compound of formula I can be produced e.g. by reacting a tocopherol aminoalkylcarboxylic acid ester of formula II with bile acid of formula BA in a solvent such as methanol and distilling the solvent under reduced pressure.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-149576

⑤ Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成2年(1990)6月8日
 C 07 D 311/72 7375-4C
 // A 61 K 31/355 ADL 7475-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩

⑯ 特 願 昭63-303050

⑰ 出 願 昭63(1988)11月30日

⑱ 発 明 者 高 田 二 郎 福岡県福岡市西区域の原団地1番302号
 ⑲ 発 明 者 加 留 部 善 晴 福岡県福岡市城南区梅林1丁目6番20号
 ⑳ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
 ㉑ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

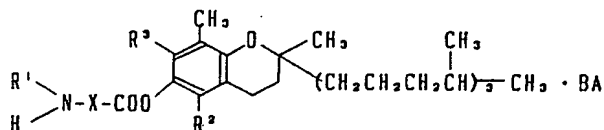
明 細 書

1. 発明の名称

トコフェロール アミノアルキルカルボ
ン酸エステルの胆汁酸塩

2. 特許請求の範囲

1 一般式



(式中、R¹は水素原子または低級アルキル基を意味し、R², R³は水素原子またはメチル基を意味する。Xは炭素数1~7の直鎖、分岐または環状のアルキル基から誘導されたアルキレン基を意味する。BAは胆汁酸を意味する。)

で表されるトコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、医薬品として優れた作用を有する

トコフェロール アミノアルキルカルボン酸
エステルの胆汁酸塩に関する。

〔従来の技術および技術的課題〕

トコフェロール製剤としては、酸化に安定な酢酸エステルや、ニコチン酸エステルなどのトコフェロールエステル類が医療用として用いられている。これらのエステル類は遊離型トコフェロールと同様に水に不溶性の油状または固形状の化合物である。

従って、トコフェロールまたはそのエステルの水溶性製剤の調製には、大量の非イオン性界面活性剤の添加による可溶化の方法が通常用いられている。しかし、大量の界面活性剤の使用は、ショックまたは溶血性などの好ましくない問題があり、注射剤、点眼剤としては適さない。

そこで、プロドラッグによる可溶化が検討されている。すなわち、一般にプロモイエティー(promoiety)として極性基の導入が種々試みられているが、高溶解度を得るためには、非常に解離度の高いpromoietyが必要である。ところ

が、トコフェロールの場合はその化学構造から、クロマン骨核2位に極めて大きな疎水性基（イソブレン鎖）を有するためにエステル化による極性基の導入は、カチオン性基であれ、アニオン性基であれ、水溶性は改善できるが、トコフェロール自体にイオン性界面活性剤機能を付与する結果となる。この物理化学的性質は、注射投与において致命的な溶血、痛みなどを引き起こす可能性がある。

従って、溶血性を克服したトコフェロールの水溶性製剤の開発が急務であり、種々の方面から研究開発が進められている。

従来、トコフェロールのアミノアルキルカルボン酸エステルとしては、例えばトコフェロールのアミノ酸エステルが知られている（特開昭58-203982）。しかしながら、これらの化合物は、室温で油状あるいはワックス状であり、前述の見地から、医療としての注射剤の目的にはあわない。

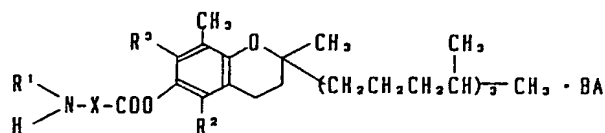
また、トコフェロールニコチン酸エステルの

胆汁酸塩も知られているが（特開昭59-225184）、これらの化合物は水溶性の点はそれほど問題はないが、低濃度で溶血を引き起こすという欠点がある。

〔発明の構成および効果〕

そこで、本発明者等は、低溶血性で、かつ水溶性のトコフェロール誘導体の開発を目的として、長年にわたり種々探索研究を重ねた結果、ようやく上記の目的を満足する新規なトコフェロール誘導体を見出し、本発明を完成した。

本発明の目的化合物は、次の一般式（I）で表されるトコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩である。





（式中、 R^1 は水素原子または低級アルキル基を意味し、 R^2, R^3 は水素原子またはメチル基を意味する。 X は炭素数1～7の直鎖、分岐または


環状のアルキル基から誘導されたアルキレン基を意味する。BAは胆汁酸を意味する。）

一般式（I）における R^1 の定義にみられる低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐状のアルキル基、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、 n -ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、 n -ヘキシルなどを挙げることができるが、最も好ましいものは、メチル基、エチル基である。

X は炭素数1～7の直鎖、分岐または環状のアルキル基から誘導されたアルキレン基を意味する。分岐状のアルキル基から誘導されたアルキレン基とは、例えば、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1-エチルプロピルなどから誘導されたアルキレン基をいう。

環状のアルキル基から誘導されたアルキレン基とは、具体的には、例えば式  で表さ

れる基、式  で表される基などのほか、

式 $-CH_2-$  で表される基などのシクロアルキル基から誘導されるアルキレン基をも包含する。好ましいアルキレン基を挙げれば、炭素数1～5の直鎖状のアルキル基から誘導されるアルキレン基を挙げることができる。

胆汁酸としては、具体的には、例えばタウロコール酸、グリココール酸、コール酸、タウロデオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、デオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸などを挙げることができる。

R^2, R^3 についてはいずれもメチル基である場合、すなわち α -トコフェロール誘導体が最も好ましい。

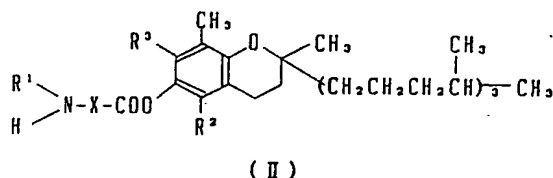
一般式（I）で表されるトコフェロール誘導体は、クロマンノール環の2位に不整炭素を有するので、 d, dl 体などの立体異性体が存在す

るが、本発明は、これらの異性体の何れをも含むことはいうまでもない。

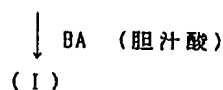
本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法を述べれば以下の通りである。

製造方法 1

製造方法 1



(式中、 R^1 , R^2 , R^3 および X は前記の意味を有する)



すなわち、一般式 (II) で表されるトコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルと、胆汁酸を反応させて胆汁酸塩 (I) を得る。本方法は常法によるが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどの低級アルコール系

エタノール、プロパノールなどの低級アルコール系溶媒中で反応を行い、反応終了後脱塩し、次いで溶媒を留去して目的物質を得ることができる。

ハロゲン化水素は具体的には、 HCl 、 HBr を意味する。

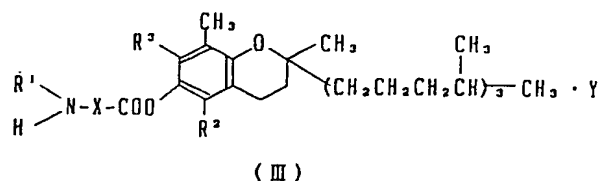
胆汁酸のアルカリ金属塩としては胆汁酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などを挙げることができるが、ナトリウム塩が最も好ましい。具体的には、タウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、コール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロケノデオキシコール酸ナトリウム、グリコケノデオキシコール酸ナトリウム、ウルソデオキシコール酸ナトリウムなどを挙げることができる。

薬理実験例

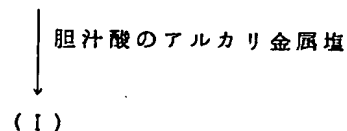
次に、本発明の目的化合物の有用性を証する動物実験の方法と結果を示す。

の溶媒を用いて反応を行い、反応終了後、溶媒を減圧下で留去して目的物質を得ることができる。

製造方法 2



(式中、 R^1 , R^2 , R^3 および X は前記の意味を有し、 Y はハロゲン化水素を意味する)



すなわち、本方法は、一般式 (III) で表されるトコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルのハロゲン化水素酸塩と胆汁酸のアルカリ金属塩を存在させて、胆汁酸塩 (I) を得る。本方法は常法によるが、例えばメタノール、

動物実験

i) 方法

Wistar系雄性ラット体重 352~354g を 3 匹 1 群で用い、エーテル麻酔下ラット左大腿静脈に $d\ell$ - α -トコフェロール アミノ酢酸エステル タウロコール酸塩 ($d\ell$ - α -tocopheryl aminoacetate taurocholate、以下単に $d\ell$ - α -TAA TC と称する) 水溶液 (90mM) を単回投与する。投与量は α -トコフェロールの 50mg 等量とした。投与後 0.25, 1, 2, 4, 8, 24 時間に左外頸静脈より採血し、血漿中の α -トコフェロール量と $d\ell$ - α -トコフェロール アミノ酢酸エステル ($d\ell$ - α -tocopheryl aminoacetate (以下 $d\ell$ - α -TAA と略記する) 量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で定量した。HPLC 条件: カラムは shimpack CN、溶媒はアセトニトリル/酢酸緩衝液 (pH5, 0.1M)、65:35、流速 1.5ml/min、検出は 283nm で行った。

ii) 結 果

結果を第 1 図に示す。

尚、第 1 図は、本発明化合物と α -トコフェロールの血中動態を検討した結果を示し、横軸は、 $d\ell$ - α -TAA TC 投与後の時間を表し、縦軸は、血漿中の α -トコフェロール及び $d\ell$ - α -TAA の量を表す。

○印は、 $d\ell$ - α -TAA を示し、●印は α -トコフェロールを示す。

第 1 図から明らかな如く、投与後 15 分すでに α -トコフェロールの値はコントロール値よりも高くなり、2 時間まで急速に高くなった。4 時間で最高値（コントロール値の約 10 倍）に達し、その後ゆるやかに減少し、24 時間で約 5 倍であった。 $d\ell$ - α -TAA 濃度は 2 相性の減少を示し、24 時間で 0.2mmol/ml となった。

本発明化合物は、水に易溶で、100mM 以上の溶液調製が可能であり、溶血性が極めて低いという特徴を有しており、トコフェロール

誘導体としては極めて価値が高い。更にこの胆汁酸塩は、ラットを用いた動物実験では、静脈内投与ラット体内で速やかに加水分解され、血漿中の遊離型トコフェロール濃度を増させる。

従って、静脈内投与が可能なトコフェロール水性注射剤あるいは点眼剤として有用であり、また粉末性であるので、製剤技術上取り扱いが容易かつ簡便である。

本発明化合物を主剤として注射剤、点滴剤、点眼剤、シロップ剤などを調製する場合、常法により必要ならば、pH 調整剤、緩衝剤などを添加し、常法により非経口製剤とし、1 日 1 ～ 数回投与する。

〔実 施 例〕

次に本発明の実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されることがないことはいうまでもない。

実 施 例 1 ～ 7

下記の製造方法 A、B に示す方法により表 1

に示す各種トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステル 胆汁酸塩を製造した。

胆汁酸塩製造例製 造 法 A

トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステル 1mmol と遊離型胆汁酸 1mmol をメタノール 50ml に溶解し、減圧下溶媒を留去して白色粉末のトコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩を得る。

製 造 法 B

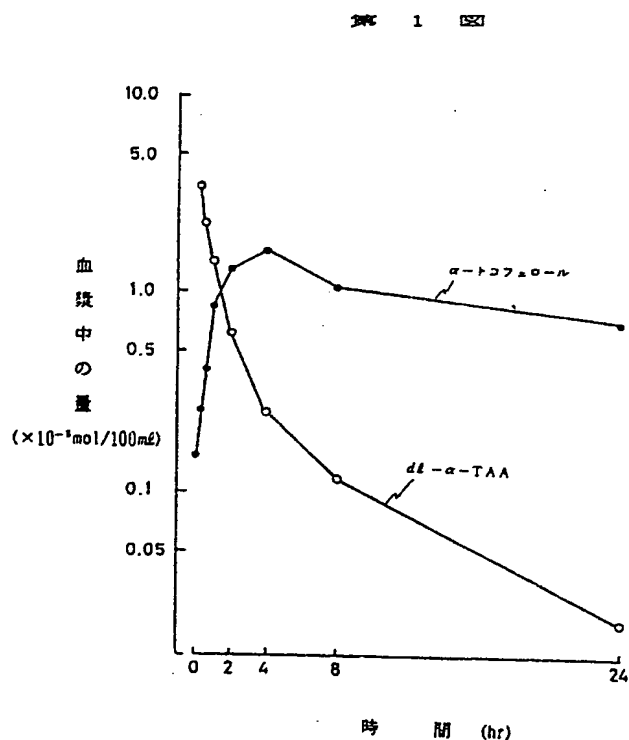
トコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルの塩酸塩 1mmol と胆汁酸ナトリウム 1mmol を 100ml のメタノールまたはエタノールに溶解し、減圧下溶媒を留去し、残渣に少量のエタノールを加え不溶性の NaCl をメンブランフィルター (0.45 μ m) で濾去した後溶媒を減圧留去して白色粉末のトコフェロール アミノアルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩を得る。

表 1

実施例	化 合 物 名	R'	X	胆汁酸塩	形 状	融 点 (℃)	製造法
1	<i>dl</i> - α -トコフェロール アミノ酢酸エステル タウロコ ール酸塩	H	-CH ₂ -	タウロコール酸	白色粉末	120~124	A, B
2	<i>dl</i> - α -トコフェロール N-メチルアミノ酢酸エステル タウロコール酸塩	CH ₃	-CH ₂ -	タウロコール酸	白色粉末	109~113	A, B
3	<i>dl</i> - α -トコフェロール アミノプロピオン酸エステル タウロコール酸塩	H	-(CH ₂) ₂ -	タウロコール酸	白色粉末	153~157	A
4	<i>dl</i> - α -トコフェロール γ -アミノ酪酸エステル タウ ロコール酸塩	H	-(CH ₂) ₃ -	タウロコール酸	白色粉末	149~151	A, B
5	<i>d</i> - α -トコフェロール γ -アミノ酪酸エステル グリコ コール酸塩	H	-(CH ₂) ₃ -	グリココール酸	白色粉末	119~122	A, B
6	<i>dl</i> - α -トコフェロール ϵ -アミノカブロン酸エステル タウロコール酸塩	H	-(CH ₂) ₅ -	タウロコール酸	白色粉末	150~153	A, B
7	<i>dl</i> - α -トコフェロール トラネキサム酸エステル タウ ロコール酸塩	H	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}_2\text{CH} \quad \text{CH}- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array} $	タウロコール酸	白色結晶	105~107	A, B

4. 図面の簡単な説明

第1図は、*dl*- α -TAA TC水溶液をラットに静注した後の血漿中の *dl*- α -TAA と遊離型 α -トコフェロール濃度の経時変化を示す図である。図中、○は *dl*- α -TAA を、●は α -トコフェロールを示す。



出願人代理人 古 谷 馨